

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関
国際事務局



(43)国際公開日
2001年3月15日 (15.03.2001)

PCT

(10)国際公開番号
WO 01/17980 A1

(51)国際特許分類: C07D 267/18, 413/06, 207/16

(21)国際出願番号: PCT/JP00/05967

(22)国際出願日: 2000年9月1日 (01.09.2000)

(25)国際出願の言語: 日本語

(26)国際公開の言語: 日本語

(30)優先権データ:
特願平11/250298 1999年9月3日 (03.09.1999) JP

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目15番1号 Tokyo (JP).

(72)発明者; および
(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 関山隆

題 (SEKIYAMA, Takaaki) [JP/JP]. 山本 崇 (YAMAMOTO, Takashi) [JP/JP]. 谷田貝正宣 (YATAGAI, Masanobu) [JP/JP]. 江崎純子 (EZAKI, Junko) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社 医薬研究所内 Kanagawa (JP). 松沢俊博 (MATSUZAWA, Toshihiro) [JP/JP]; 〒510-0885 三重県四日市市大字日永1730 味の素株式会社 東海工場内 Mie (JP).

(74)代理人: 中村 稔, 外 (NAKAMURA, Minoru et al.); 〒100-8355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル646号 Tokyo (JP).

(81)指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

[続葉有]

(54) Title: NOVEL PROCESSES FOR PREPARING OXAZEPINE DERIVATIVES

(54)発明の名称: 新規オキサゼピン誘導体の製造方法

(57) Abstract: Industrially advantageous processes for preparing 5-substituted-5,11-dihydrodibenz[b,e][1,4]oxazepine derivatives through intramolecular arylation and reduction from [2-(2-bromobenzyl)phenyl]amide derivatives bearing via amide linkage substituents to be introduced at the 5-position. More particularly, a process which comprises subjecting (R)-1-[(4-methoxyphenyl)acetyl]pyrrolidine-2-carboxylic [2-(2-bromobenzyl)phenyl]amide to intramolecular arylation to form (R)-[2-(5,11-dihydrodibenz[b,e][1,4]oxazepine-5-carbonyl)pyrrolidin-1-yl]-2-(4-methoxyphenyl)ethanone and then reducing the obtained compound.

(57)要約:

5位の置換基をアミド結合を介して導入した [2-(2-プロモベンジルオキシ)フェニル]アミド誘導体を原料とし、これを分子内アリール化し、続いて還元する。より具体的には、(R)-1-[(4-メトキシフェニル)アセチル]ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(2-プロモベンジルオキシ)フェニル]アミドを分子内アリール化し、(R)-[2-(5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン-5-カルボニル)ピロリジン]-1-イル]-2-(4-メトキシフェニル)エタノンを得、これをさらに還元する。この方法は、5-置換-5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン誘導体の工業的に有用な製造方法である。

WO 01/17980 A1



(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開類:
— 國際調査報告

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

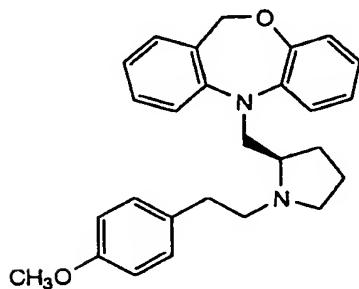
明細書

新規オキサゼピン誘導体の製造方法

発明の背景

本発明は、カルシウムチャネル拮抗作用を有し、消化管運動機能異常症、特に過敏性腸症候群等の腸疾患の治療又は予防処置に有用な5-置換-5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e] [1, 4] オキサゼピン誘導体の製造方法に関する。更に詳しくは5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e] [1, 4] オキサゼピンの製造方法に関する。

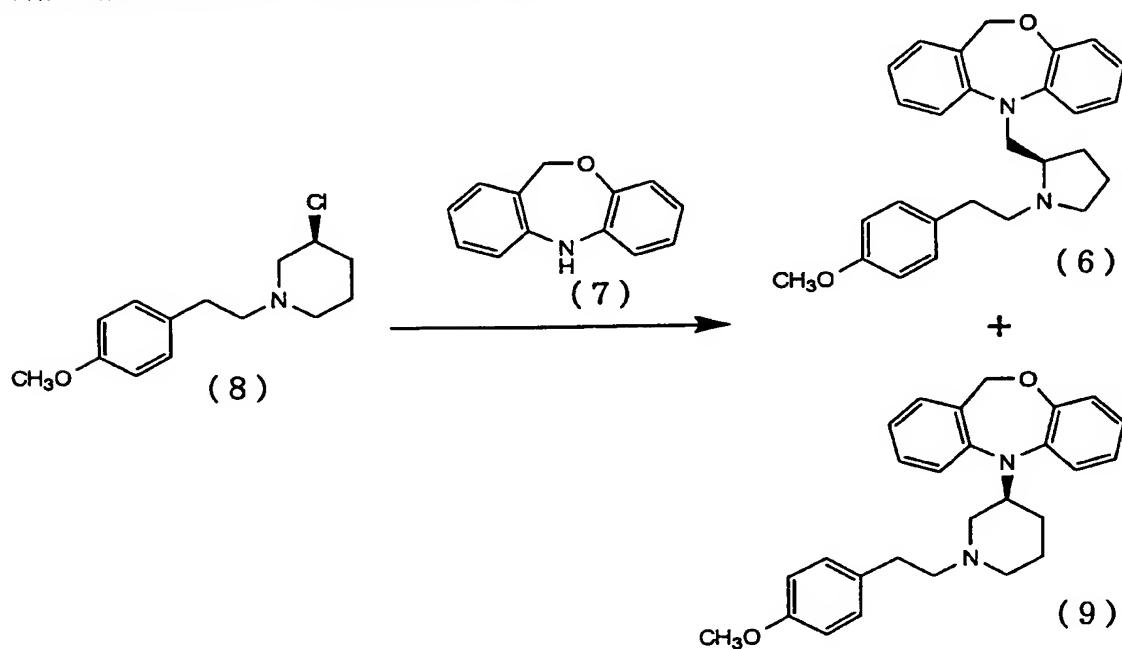
5-置換-5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e] [1, 4] オキサゼピン誘導体には、カルシウムチャネル拮抗作用を有し、消化管運動機能異常症、特に過敏性腸症候群等の腸疾患治療又は予防処置に有用であるものが知られている(WO 97/33885, WO 99/12925, WO 00/40570)。例えばWO 97/33885には下記式(6)で示される(R)-(+) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e] [1, 4] オキサゼピンが開示されている。



(6)

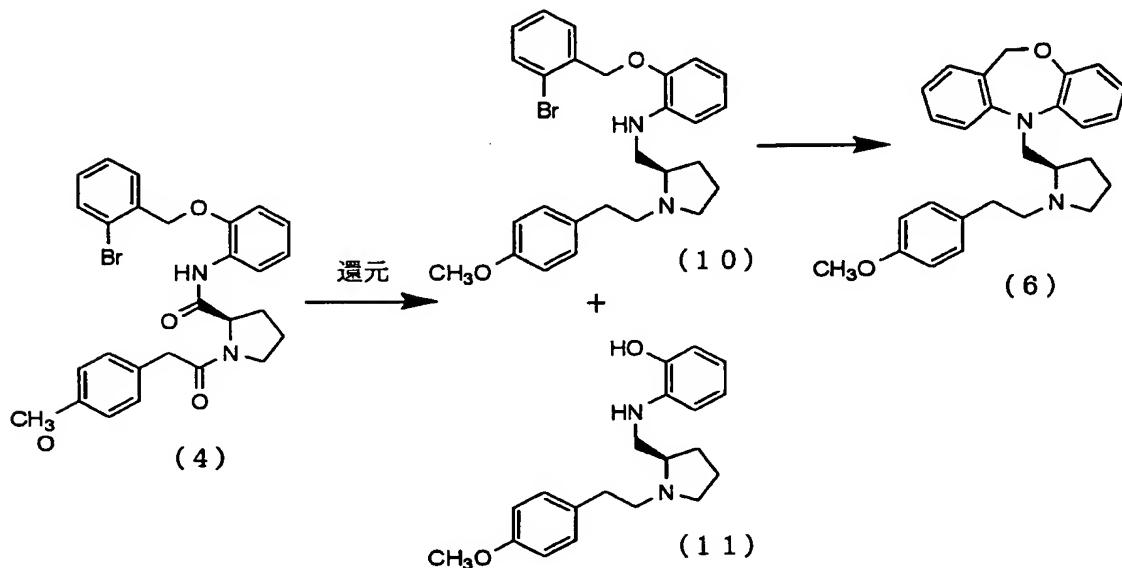
上記公報には(R)-(+) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e] [1, 4] オキ

サゼピン（6）の合成方法として下記のルートが示されているが、原料の5, 1-ジヒドロジベンゾ[b, e] [1, 4] オキサゼピン（7）に(S) - (+) - 3-クロロ-1-(4-メトキシフェニル) ピペリジン（8）を反応させた際に、目的とする式（6）の化合物以外に、副生成物である(S) - 5, 11-ジヒドロ-5-[1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-3-イル]ジベンゾ[b, e] [1, 4] オキサゼピン（9）が大量に生成してしまい、目的とする化合物を得るためにカラムクロマトグラフィー等の工業的に煩雑な精製方法を用いる必要があった。



一方、EP 4 0 4 3 5 9には式（6）の化合物のオキサゼピン部分が、チアゼピンである化合物の製造方法が記載されており、本発明者らは、EP 4 0 4 3 5 9記載の方法を参考にして、下記式（4）で示される化合物を還元し、(R)-2-(2-プロモベンジルオキシ)-N-[(1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ピロリジン-2-イル)メチル]アニリン（10）を得、これをさらに分子内アリール化して目的とする式（6）の化合物を得ることを試みたが、

還元の際に副生成物である (R) - 2 - [N - [(1 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] ピロリジン - 2 - イル] メチル] アミノ] フェノール (11) が大量に生成してしまい、目的とする化合物を効率よく得ることはできなかった。



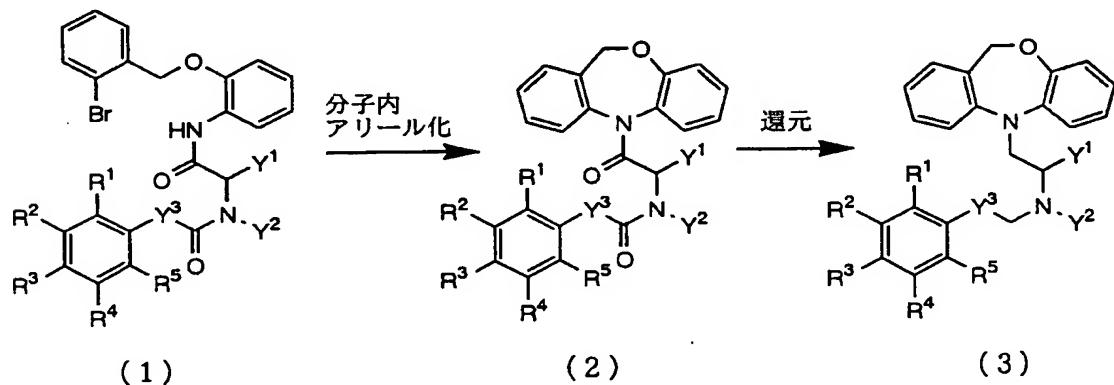
発明の開示

本発明は、5 - 置換 - 5, 11 - ジヒドロジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼビン誘導体、特に 5, 11 - ジヒドロ - 5 - [1 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - ピロリジニルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼビンの、工業的に有用な製造方法を確立することを目的とする。

本発明は、又、5, 11 - ジヒドロ - 5 - [1 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - ピロリジニルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼビンを製造するための有用な中間体を提供することを目的とする。

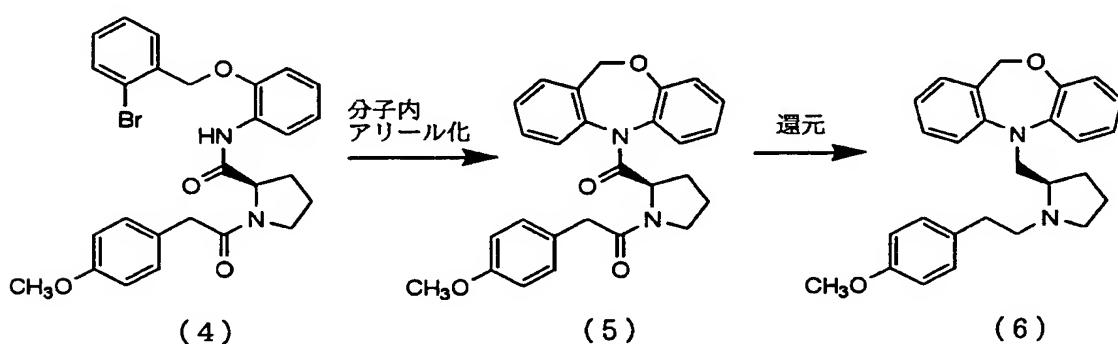
本発明者らは上記の問題点を解決すべく鋭意検討を行った結果、5 位の置換基のもととなる置換基をアミド結合を介して分子に組み込むことによります式(1)

で示される化合物を得、次に分子内アリール化して式（2）で示される化合物へと導き、これを最後に還元することにより、目的とする5-置換-5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e] [1, 4] オキサゼビン誘導体（3）が効率よく得られることを見いだし、本発明を完成させるに至った。



〔式中、Y¹は水素原子を表し、Y²は水素原子または低級アルキル基を表し、あるいはY¹とY²は一緒になってCH₂—CH₂—CH₂又はCH₂—CH₂—CH₂—CH₂を表し、Y³はCH₂またはCH₂—CH₂を表し、R¹～R⁵は同一でも異なっていてもよく、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、または低級アルキルアミノ基を表すか、またはR¹とR²、R²とR³、R³とR⁴、もしくはR⁴とR⁵は一緒になって—OCH₂O—を表す。〕

さらに、本発明は、下記式(4)で示される(R)-1-[4-メトキシフェニル]アセチル]ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(2-プロモベンジルオキシ)フェニル]アミドを分子内アリール化して下記式(5)で示される(R)-[2-(5,11-ジヒドロ-5-[(1-(4-メトキシフェニル)-2-ピロリジニルメチル)ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼビン-5-カルボニル]ピロリジン]-1-イル]-2-(4-メトキシフェニル)エタノンを得、これをさらに還元することによる下記式(6)で示される(R)-(+)-5,11-ジヒドロ-5-[(1-(4-メトキシフェニル)-2-ピロリジニルメチル)ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼビンの製造方法である。



さらに、本発明は、上記の化合物(6)の製造方法において、上記式(5)で示される(R)-[(2-(5,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b,e]环己烯-1,4-オキサゼピン-5-カルボニル)ピロリジン]-1-イル]-2-(4-メトキシフェニル)エタノンを晶析して、結晶を単離する工程を含む製造方法である。

また、本発明は、上記式(6)の化合物の製造における重要原料である、上記式(4)で示される(R)-1-[(4-メトキシフェニル)アセチル]ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(2-プロモベンジルオキシ)フェニル]アミド、及び重要中間体である、上記式(5)で示される(R)-[(2-(5,11-ジヒドロ-ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼビン-5-カルボニル)ピロ

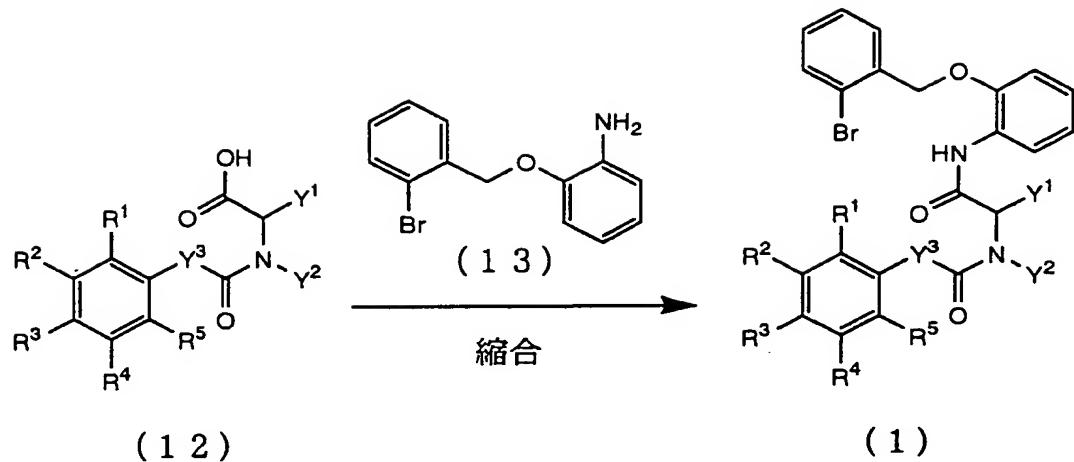
リジン] - 1 - イル] - 2 - (4-メトキシフェニル) エタノン、及びその結晶である。

発明を実施するための最良の形態

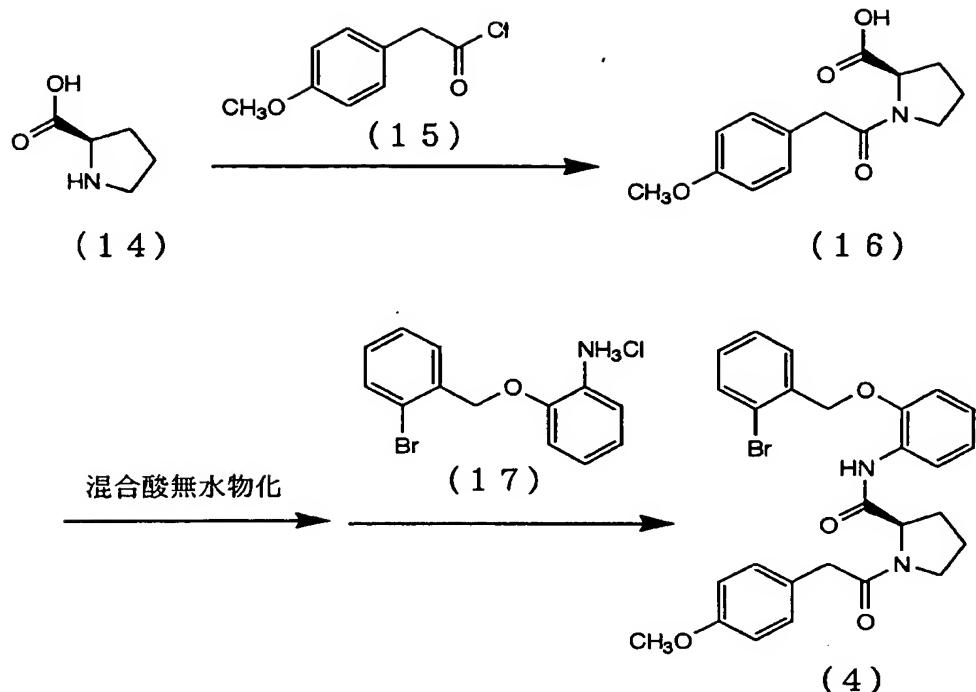
上記式中、低級アルキル基及び低級アルキルアミノ基における低級アルキル基としては、炭素数 1 ~ 8、好ましくは 1 ~ 4 の直鎖及び分岐鎖のものがあげられる。又、低級アルコキシ基としては、炭素数 1 ~ 8、好ましくは 1 ~ 4 の直鎖及び分岐鎖のものがあげられる。

式中、Y¹とY²が一緒になって CH₂ - CH₂ - CH₂ 基を表すのが好ましい。又、Y³は CH₂ が好ましい。又、R¹ ~ R⁵ は同一でも異なっていてもよく、水素原子又は低級アルコキシ基を表すのが好ましく、特に、R¹、R²、R⁴、R⁵ が水素原子、R³ が低級アルコキシ基（特にメトキシ）であるのが好ましい。

本発明の製造方法における原料である式 (1) で示される 2 - (2 - プロモベンジルオキシ) フェニル] アミド誘導体は、N - アシルアミノ酸誘導体 (1 2) と 2 - (2 - プロモベンジルオキシ) アニリン (1 3) またはその塩とを縮合してアミド結合を形成させることにより製造される。式 (1)、(2)、(3) における低級アルキルとは炭素数 1 ~ 8 のアルキル基を示し、低級アルコシキ基とは炭素数 1 ~ 8 のアルコシキ基を示し、低級アルキルアミノ基と炭素数 1 ~ 8 のアルキルアミノ基を示す。また、ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子等を表す。上記縮合反応には、このような縮合反応に通常用いられる方法、例えば混合酸無水物法、活性エステル法、DCC 法などを用いることができる。



式(1)の化合物の一例であり本発明の化合物でもある(R)-1-[(4-メトキシフェニル)アセチル]ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(2-ブロモベンジルオキシ)フェニル]アミド(4)について示すと、下記反応式に示すようにD-プロリン(14)に4-メトキシフェニルアセチルクロライド(15)を反応させて(R)-1-[(4-メトキシフェニル)アセチル]ピロリジン-2-カルボン酸(16)を得、これを常法により混合酸無水物化し、さらに2-(2-ブロモベンジルオキシ)アニリン塩酸塩(17)を反応させることにより得ることができる。反応で得られた(R)-1-[(4-メトキシフェニル)アセチル]ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(2-ブロモベンジルオキシ)フェニル]アミド(4)は、そのまま次の工程に用いることもできるが、例えば晶析等により精製して用いることが好ましい。



目的物である式(3)で示される5-置換-5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]〔1, 4〕オキサゼビン誘導体を得るには、上記のようにして得られる2-(2-プロモベンジルオキシ)フェニルアミド誘導体(1)を分子内アリール化して式(2)で示される5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]〔1, 4〕オキサゼビン誘導体を得、これをさらに還元すればよい。

分子内アリール化は、2-(2-プロモベンジルオキシ)フェニルアミド誘導体(1)を溶媒に溶解させ、これに銅やその塩等の金属触媒と、適当な無機塩基を添加し、不活性ガス気流下、溶媒の沸点にもよるが、100°C～150°Cで8～200時間反応させればよい。溶媒としては、トルエン、ピリジン、ピコリン、エチルピリジン、DMF、ジフェニルエーテル等があげられる。無機塩基としては炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等があげられる。好ましくは、臭化第一銅を触媒とし、1～3当量の炭酸カリウムを添加し、ピリジンまたは、ピコリンを溶媒として、不活性ガス気流下、115°C～140°Cで10～100時

間反応させればよい。

上記の反応で得られる、5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e] [1, 4]オキサゼビン誘導体(2)は反応液を、抽出、シリカゲルクロマトグラフィー等で精製し、次の反応に用いることができるが、そのまま次の反応に用いることもできる。式(2)の化合物の一例であり本発明の化合物でもある(R)-[2-(5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e] [1, 4]オキサゼビン-5-カルボニル)ピロリジン]-1-イル]-2-(4-メトキシフェニル)エタノン(5)については、結晶化を行うことにより最終目的化合物における、純度を向上させることができる。結晶化は例えば反応液から抽出して得た式(5)の化合物を含む残さを例えばトルエン等の溶媒に溶解し、冷却して結晶を析出させる。この際に、式(5)の化合物の濃度が40~50wt%になるように溶媒に溶解し、20~30°Cで晶析することで、結晶が取得できる(結晶1)。また、式(5)の化合物の濃度が10~30wt%になるようにトルエンに溶解し、10°Cまで冷却することで他の結晶が取得できる(結晶2)。結晶1は、器壁にガラス状の結晶が鱗状に析出するのに対し、結晶2は粒度の細かい懸濁液を与える。また、結晶1はトルエンに懸濁して10°C~50°Cで攪拌することによって結晶2に転移させることができる。

次の還元反応は、上記で得られた5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e] [1, 4]オキサゼビン誘導体(2)を溶媒に溶解させ、これに水素化ホウ素ナトリウムと三フッ化ホウ素テトラヒドロフラン錯体を添加することにより行なうことができる。反応条件としては、不活性ガス気流下、5°C~60°Cで、4~70時間反応させればよい。溶媒としては、テトラヒドロフラン等のエーテル類があげられる。また、溶媒には、トルエンが0~50%含まれていてもよい。好ましくは、3~6当量の水素化ホウ素ナトリウムを含むテトラヒドロフランの懸濁液を0~10°Cに冷却し、この懸濁液に式(2)の化合物をテトラヒドロフラン

に溶解して加える。この溶液に4～6当量の三フッ化ホウ素テトラヒドロフラン錯体を滴下し、0～10°Cで1～20時間攪拌した後、30～40°Cで10～60時間攪拌する。目的とする5-置換-5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]〔1,4〕オキサゼビン誘導体(3)は、反応液に6～8当量の水酸化ナトリウム水溶液を加え、50～60°Cで1～4時間攪拌した後、反応液から抽出、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等で精製して得ることができる。また、反応液から抽出した式(3)の化合物は、適当な酸との塩として結晶の形で得ることもできる。例えば塩酸塩があげられる。

実施例

次に、分析に用いた液体クロマトグラフィーの条件を記す。

カラム YMC-Pack ODS-AM AM-302

4.6 mm I. D. x 150 mm

溶媒 A液：0.1% トリフルオロ酢酸

B液：アセトニトリル

A : B = 60 : 40 → 8 : 82 / 35 min

流速 1 mL/min

検出法 UV 254 nm

カラム温度 40°C

注入量 10 μL

[参考例1]

(R)-1-[〔4-メトキシフェニル〕アセチル]ピロリジン-2-カルボン酸(16)の調製

D-プロリン(430 g、3.73 mol)を水(4.30 L)に溶解し、アセトン(2.15 L)と6M 水酸化ナトリウム水溶液(0.645 L)を加えた。5°Cに冷却した後、4-メトキシフェニルアセチルクロライド(696 g、

3. 73 mol) をアセトン (1. 29 L) に溶解した溶液を滴下した。この時、6 M 水酸化ナトリウム水溶液を同時に滴下し、pHを13-14に維持した。滴下終了後、反応液を約5.5 Lまで減圧濃縮した。この濃縮液を6 M 塩酸 (1. 29 L) 中に滴下し、終夜で攪拌した。析出した結晶を濾過して (R)-1-[(4-メトキシフェニル)アセチル]ピロリジン-2-カルボン酸 (953 g, 95%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.93-2.11(m, 3H), 2.32(m, 1H), 3.48(m, 1H), 3.59(m, 1H), 3.67(s, 2H), 3.78(s, 3H), 4.58(m, 1H), 6.86(d-like, 2H), 7.18(d-like, 2H), 9.90(br, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 24.8, 27.5, 40.8, 47.9, 55.3, 60.0, 114.2, 125.3, 130.0, 158.7, 172.6, 173.2.

ESI MASS m/z (MH⁺) 264.

[実施例 1]

(R)-1-[(4-メトキシフェニル)アセチル]ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(2-ブロモベンジルオキシ)フェニル]アミド (4) の調製
参考例 1で得られた (R)-1-[(4-メトキシフェニル)アセチル]ピロリジン-2-カルボン酸 (953 g, 3.55 mol) を酢酸エチル (12.1 L) に懸濁し、5°Cに冷却してN-メチルモルホリン (441 mL, 4.01 mol) を加えた。10°C以下を維持してクロロギ酸エチル (373 mL, 3.90 mol) を滴下し、滴下終了後、5°Cで1時間攪拌した。この溶液に2-(2-ブロモベンジルオキシ)アニリン塩酸塩 (1.19 kg, 3.55 mmol) を加え、5°Cで1時間攪拌し、その後、25°Cに昇温して2時間攪拌した。この反応液に水 (3.74 L) を加えて洗浄し、得られた有機層をさらに水で洗浄した。得られた有機層を減圧濃縮した後、ヘプタンを添加して室温で終夜で攪拌した。析出した結晶を濾過して (R)-1-[(4-メトキシフェニル)アセチル]

ビロリジン-2-カルボン酸 [2-(2-プロモベンジルオキシ)フェニル]アミド (1. 69 kg、90%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.82-2.03(m, 2H), 2.12(m, 1H), 2.47(m, 1H), 3.40-3.60(m, 4H), 3.75(s, 3H), 4.78(dd, J=8.0, 1.7Hz, 1H), 5.17(s, 2H), 6.78(d-like, J=8.6Hz, 2H), 6.87(dd, J=7.5, 1.6Hz, 1H), 6.93-7.03(m, 2H), 7.10(d-like, J=8.6Hz, 2H), 7.19(m, 1H), 7.28(dt, J=7.5, 1.3Hz, 1H), 7.55-7.62(m, 2H), 8.35(dd, J=7.4, 2.2Hz, 1H), 9.27(br, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 25.0, 27.6, 40.7, 47.6, 55.2, 60.9, 70.3, 111.8, 114.0, 120.4, 121.5, 123.8, 126.1, 127.7, 129.4, 129.5, 130.0, 132.6, 135.9, 147.2, 158.5, 169.3, 171.5.

ESI MASS m/z (M⁺) 523.

[実施例 2]

(R)-[(2-(5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼビン-5-カルボニル)ビロリジン)-1-イル]-2-(4-メトキシフェニル)エタノン(5)の調製

(R)-1-[(4-メトキシフェニル)アセチル]ビロリジン-2-カルボン酸 [2-(2-プロモベンジルオキシ)フェニル]アミド (1. 69 kg、3. 20 mol) と臭化第一銅 (23. 0 g、0. 16 mol)、炭酸カリウム (443 g、3. 20 mol) をビリジン (4. 19 L) に加えて、窒素雰囲気下で、還流下、100時間攪拌した。室温に冷却後、トルエン (8. 4 L) を加え、6 M 塩酸 (9. 17 L、55. 0 mol) を加えて洗浄した。得られた有機層を1 M 塩酸、飽和重曹水、水で順次洗浄した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒 (3:2) で溶出して (R)-[(2-(5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼビン-5-カルボニル)ビロ

リジン] - 1 - イル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) エタノン (1. 35 kg、95%) を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.7-2.4(m, 4H), 3.4-3.9(m, 4H), 3.77(s, 3H), 4.7-4.8(m, 2H), 5.73(m, 1H), 6.4(m, 1H), 6.7-7.6(m, 11H).

ESI MASS m/z 443 (MH⁺), 465 (M+Na⁺).

[実施例 3].

(R) - (+) - 5, 11 - ジヒドロ - 5 - [1 - (4 - メトキシフェネチル) - 2 - ピロリジニルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼビン (6)

塩酸塩の調製

水素化ホウ素ナトリウム (400 g、10.57 mol) をテトラヒドロフラン (10.77 L) に懸濁し、5°Cに冷却した。窒素雰囲気下で、この懸濁液に (R) - [(2 - (5, 11 - ジヒドロ - 5 - ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼビン - 5 - カルボニル) ピロリジン] - 1 - イル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) エタノン (1.35 kg、3.04 mol) のテトラヒドロフラン (2.69 L) 溶液を加え、さらに、三フッ化ホウ素テトラヒドロフラン錯体 (1.97 kg、14.10 mol) を10°C以下を維持して滴下した。滴下終了後、5°Cで1時間攪拌、その後、40°Cに昇温して14時間攪拌した。5°Cに冷却した後、1.5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (13.6 L) を滴下し、滴下終了後、60°Cで2時間攪拌した。この溶液を室温まで冷却し、トルエン (8.1 L) を加えて抽出した。得られた有機層を約7.5 Lまで減圧濃縮し、さらに3回水洗した。この洗浄液の有機層を30°Cに昇温し、4 M 塩化水素／酢酸エチル溶液 (0.941 L、3.01 mol) を滴下した後、5°Cで終夜で攪拌した。析出した結晶を濾過した後、2 - プロパンオールから再結晶して (R) - (+) - 5, 11 - ジヒドロ - 5 - [1 - (4 - メトキシフェネチル) - 2 - ピロリジニルメチル] ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼビン塩酸塩 (1.00 kg、73%) を

白色結晶として得た。

なお、本化合物のスペクトルはWO 97/33885に記載のものと一致した。

[実施例4]

(R) - [(2-(5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼビン-5-カルボニル)ピロリジン)-1-イル]-2-(4-メトキシフェニル)エタノン(5)の結晶1の調製

(R) - 1 - [(4-メトキシフェニル)アセチル]ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(2-プロモベンジルオキシ)フェニル]アミド(1.26kg, 2.40mol)と臭化第一銅(17.3g, 0.12mol)、炭酸カリウム(996g, 7.20mol)を4-ピコリン(3.14L)に加えて、窒素雰囲気下で、130°Cで19時間攪拌した。室温に冷却後、トルエン(6.28L)を加え、6M 塩酸(7.38L, 44.3mol)を加えて洗浄した。得られた有機層を1M 塩酸、飽和重曹水、水で順次洗浄した。有機層を25°Cで減圧濃縮して(R) - [(2-(5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼビン-5-カルボニル)ピロリジン)-1-イル]-2-(4-メトキシフェニル)エタノンの濃度を50wt%に調整した。この溶液を室温で終夜で静置した。析出した結晶を濾過して(R) - [(2-(5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼビン-5-カルボニル)ピロリジン)-1-イル]-2-(4-メトキシフェニル)エタノン(733g, 69%)を黄白色結晶として得た。本晶析の前後で、(R) - [(2-(5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼビン-5-カルボニル)ピロリジン)-1-イル]-2-(4-メトキシフェニル)エタノンのHPLCにおけるエリア純度は83.1%から99.1%に向上した。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.7-2.4(m,4H), 3.4-3.9(m,4H), 3.77(s,3H), 4.7-4.8(m,2H), 5.73(m,1H), 6.4(m,1H), 6.7-7.6(m,11H).

ESI MASS m/z 443 (MH⁺), 465 (M+Na⁺).

融点 : 132-134° C

粉末X線結晶解析 2θ = 7.9° 9.0° 14.4° 23.8°

[実施例 5]

(R) - [(2-(5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼビン-5-カルボニル)ピロリジン)-1-イル]-2-(4-メトキシフェニル)エタノン(5)の結晶2の調製

(R) - 1 - [(4-メトキシフェニル)アセチル]ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(2-プロモベンジルオキシ)フェニル]アミド(1.07kg, 2.00mol)と臭化第一銅(14.4g, 0.1mol)、炭酸カリウム(829g, 6.00mol)を4-ピコリン(2.62L)に加えて、窒素雰囲気下で、130°Cで20時間攪拌した。室温に冷却後、トルエン(5.23L)を加え、6M 塩酸(6.15L, 36.9mol)を加えて洗浄した。得られた有機層を1M 塩酸、飽和重曹水、水で順次洗浄した。有機層を50°Cで減圧濃縮して(R) - [(2-(5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼビン-5-カルボニル)ピロリジン)-1-イル]-2-(4-メトキシフェニル)エタノンの濃度を20wt%に調整した。この溶液を終夜で攪拌し、5°Cまで冷却した。析出した結晶を濾過して(R) - [(2-(5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼビン-5-カルボニル)ピロリジン)-1-イル]-2-(4-メトキシフェニル)エタノン(733g, 69%)を黄白色結晶として得た。本晶析の前後で、(R) - [(2-(5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼビン-5-カルボニル)ピロリジン)-1-イル]-2-(4-メトキシフェニル)エタノンのHPLCにおけるエリア純度は89.4%から97.8%に向上した。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.7-2.4(m,4H), 3.4-3.9(m,4H), 3.77(s,3H), 4.7-4.8(m,2

H), 5.73(m, 1H), 6.4(m, 1H), 6.7-7.6(m, 11H).

ESI MASS m/z 443 (MH⁺), 465 (M+Na⁺).

融点：148-150° C

粉末X線結晶解析 2θ =12.5° 18.5° 19.3° 21.1° 21.4°

[実施例 6]

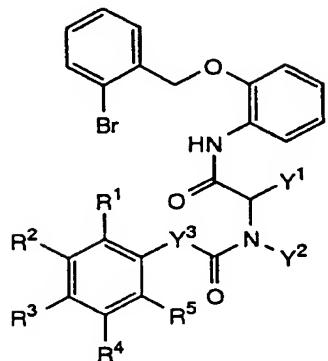
(R) - [(2-(5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼビン-5-カルボニル) ピロリジン)-1-イル]-2-(4-メトキシフェニル) エタノン (5) の結晶1から結晶2への転移

実施例4で得られた (R) - [(2-(5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼビン-5-カルボニル) ピロリジン)-1-イル]-2-(4-メトキシフェニル) エタノンの結晶1 (1. 34 g) をトルエン (6 mL) に懸濁し、10°Cで47時間攪拌した。懸濁液中の結晶を濾過して (R) - [(2-(5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼビン-5-カルボニル) ピロリジン)-1-イル]-2-(4-メトキシフェニル) エタノンの結晶2 (1. 04 g、78%) を黄白色結晶として得た。

5-置換-5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼビン誘導体、特に5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼビンを高収率で得る事が可能となり、工業的に有用な方法を提供できた。

請求の範囲

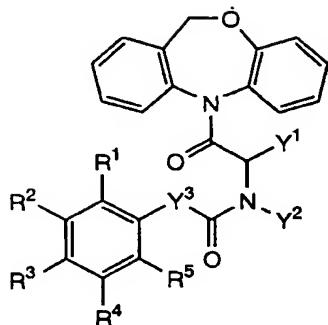
1. 下記式(1)で示される[2-(2-ブロモベンジルオキシ)フェニル]アミド誘導体を、



(1)

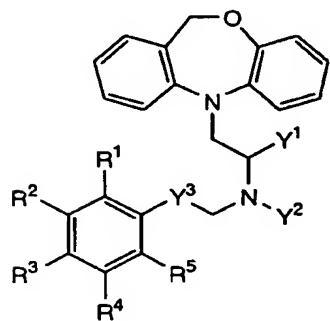
[式中、Y¹は水素原子を表し、Y²は水素原子または低級アルキル基を表し、あるいはY¹とY²は一緒になってCH₂-CH₂-CH₂又はCH₂-CH₂-CH₂-CH₂を表し、Y³はCH₂またはCH₂-CH₂を表し、R¹～R⁵は同一でも異なっていてもよく、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、または低級アルキルアミノ基を表すか、またはR¹とR²、R²とR³、R³とR⁴、もしくはR⁴とR⁵は一緒になって-OCH₂O-を表す。]

分子内アリール化して下記式(2)で示される5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン誘導体を得、



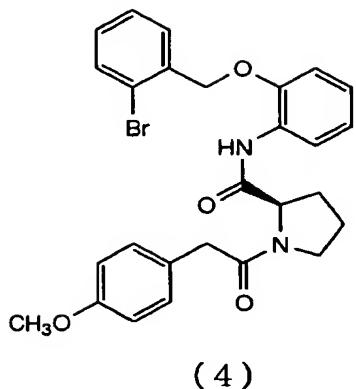
[式中、Y¹、Y²、Y³、R¹～R⁵は上記と同様である。]

これをさらに還元することによる下記式（3）で示される5-置換-5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e] [1, 4]オキサゼビン誘導体またはその立体異性体の製造方法。



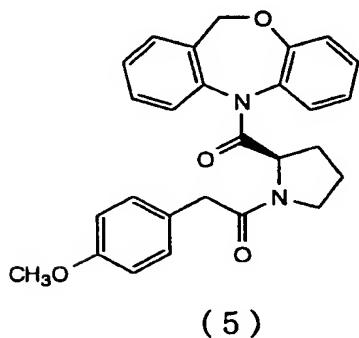
[式中、Y¹、Y²、Y³、R¹～R⁵は上記と同様である。]

2. 式（1）で示される[2-(2-プロモベンジルオキシ)フェニル]アミド誘導体が下記式（4）で示される(R)-1-[(4-メトキシフェニル)アセチル]ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(2-プロモベンジルオキシ)フェニル]アミドであり、



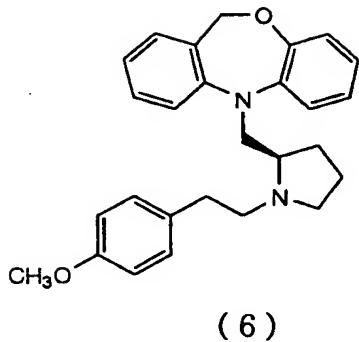
(4)

式(2)で示される5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]〔1, 4〕オキサゼビン誘導体が下記式(5)で示される(R)-〔[2-(5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]〔1, 4〕オキサゼビン-5-カルボニル)ピロリジン]-1-イル]-2-(4-メトキシフェニル)エタノンであり、

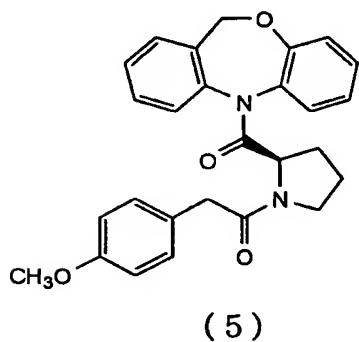


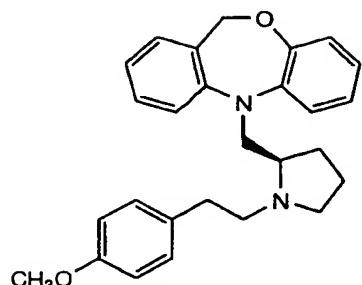
(5)

式(3)で示される5-置換-5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]〔1, 4〕オキサゼビン誘導体またはその立体異性体が下記式(6)で示される(R)-(+)-5, 11-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェネチル)-2-ピロリジニルメチル]ジベンゾ[b, e]〔1, 4〕オキサゼビンである請求項1記載の製造方法。



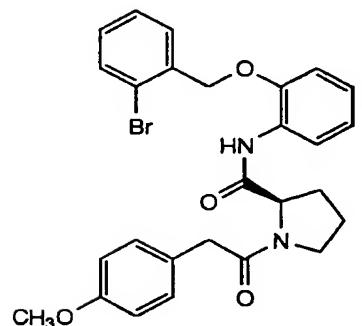
3. 分子内アリール化で得られる式(5)で示される(R)-[[(2-(5,1-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン-5-カルボニル)ビロリジン)-1-イル]-2-(4-メトキシフェニル)エタノンを晶析し、結晶を単離後還元に付す請求項2記載の製造方法。
4. 式(5)で示される(R)-[[(2-(5,1-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン-5-カルボニル)ビロリジン)-1-イル]-2-(4-メトキシフェニル)エタノンを晶析し、結晶を単離後還元に付すこととする式(6)で示される(R)-(+)-5,1-ジヒドロ-5-[1-(4-メトキシフェニル)-2-ビロリジニルメチル]ジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピンの製造方法。





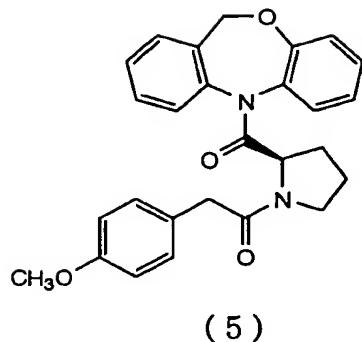
(6)

5. 式(4)で示される(R)-1-[(4-メトキシフェニル)アセチル]ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(2-プロモベンジルオキシ)フェニル]アミド。



(4)

6. 式(5)で示される(R)-[[2-(5,11-ジヒドロジベンゾ[b,e][1,4]オキサゼピン-5-カルボニル)ピロリジン]-1-イル]-2-(4-メトキシフェニル)エタノン。



7. (R) - [(2-(5,11-dihydro-5H,11H-dibenzo[b,e]azepin-5-yl)-1-carbonyl-1-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)methyl]benzyl carbamate.

8. 下記aまたはbの少なくとも一つの条件を満たす請求項7記載の結晶。

a : 融点、132-134° C

b : 粉末X線結晶解析 $2\theta = 7.9^\circ \ 9.0^\circ \ 14.4^\circ \ 23.8^\circ$

9. 下記aまたはbの少なくとも一つの条件を満たす請求項7記載の結晶。

a : 融点 : 148-150° C

b : 粉末X線結晶解析 $2\theta = 12.5^\circ \ 18.5^\circ \ 19.3^\circ \ 21.1^\circ \ 21.4^\circ$

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP00/05967

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl' C07D267/18, C07D413/06, C07D207/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl' C07D267/18, C07D413/06, C07D207/16

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN)
REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 97/33885, A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 18 September, 1997 (18.09.97) & EP, 889043, A	1-4
A	EP, 404359, A (Pfizer Ltd.), 27 December, 1990 (27.12.90) & JP, 03-17079, A	5-9

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
---	--

Date of the actual completion of the international search
24 November, 2000 (24.11.00)

Date of mailing of the international search report
05 December, 2000 (05.12.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Faxsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））
Int. Cl' C07D267/18, C07D413/06, C07D207/16

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））
Int. Cl' C07D267/18, C07D413/06, C07D207/16

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）
CAPLUS(STN)
REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 97/33885, A1 (味の素株式会社) 18. 9月. 1997 (18. 09. 97) & EP, 889043, A	1-4
A	EP, 404359, A (Pfizer Ltd.) 27. 12月. 1990 (27. 12. 90) & JP, 03-17079, A	5-9

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24. 11. 00

国際調査報告の発送日

05.12.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

横尾 俊一

4P 9840

電話番号 03-3581-1101 内線 3490